

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ ⑯ **Offenlegungsschrift**
⑯ **DE 101 59 245 A 1**

⑯ Int. Cl.⁷:
C 07 D 339/04

2
DE 101 59 245 A 1

⑯ Aktenzeichen: 101 59 245.0
⑯ Anmeldetag: 3. 12. 2001
⑯ Offenlegungstag: 18. 6. 2003

⑯ Anmelder:
Degussa AG, 83308 Trostberg, DE

⑯ Erfinder:
Schuhbauer, Hans, Dr., 83308 Trostberg, DE;
Winkler, Stephan, 83119 Obing, DE; Rudholzner,
Margot, 83308 Trostberg, DE; Mußner, Roswitha,
83308 Trostberg, DE; Huber, Evi, 84518 Garching,
DE

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE 10 56 784 C2
DE 199 38 621 A1
DE 16 17 740 A1
DE 10 47 991 A1
US 59 90 153
EP 03 18 891 B1
WO 01 02 004 A1

WPIDS Abstracts, Ref. 1966-17995F/00 zu
JP 40017671 B;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Stabile, saure, wässrige Lösung enthaltend α -Liponsäure(-Derivate), Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung
⑯ Die vorliegende Erfindung beschreibt eine stabile, saure, wässrige Lösung von α -Liponsäure oder deren Derivaten. Ein über der eigentlichen Löslichkeit der eingesetzten Liponsäure-Komponente liegender Gehalt in wässriger Lösung wird dabei vorzugsweise durch ein Herstellungsverfahren erreicht, bei dem in einer ersten Stufe eine Stammlösung der Liponsäure-Komponente in Wasser mit Hilfe einer Base vorgelegt wird, dann ggf. durch Verdünnen und Temperieren diese Stammlösung in den gewünschten Konzentrations- und Temperaturbereich gebracht wird und schließlich der gewünschte pH-Wert der Lösung durch Zugabe einer Säure eingestellt wird. Die u. a. auf diese Weise erhaltene Lösung ist aufgrund ihrer stabilen Eigenschaften hervorragend für die Verwendung zu pharmazeutischen, kosmetischen, dietätischen oder auch technischen Zwecken, bspw. zur Minderung photochemischer Einflüsse, geeignet.

DE 101 59 245 A 1

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist eine stabile, saure, wässrige Lösung enthaltend α -Liponsäure-(Derivate), ein Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung.

[0002] α -Liponsäure (Thioctsäure, 1,2-Dithiolan-3-pentansäure) ist seit ca. 50 Jahren als Wachstumsfaktor in Mikroorganismen bekannt, sie kommt aber als R-(+)-Enantiomer in geringen Konzentrationen auch in höheren Pflanzen und Tieren vor. α -Liponsäure wirkt physiologisch in hydrophilen und lipophilen Medien als Coenzym der oxidativen Decarboxylierung von α -Ketocarbonsäuren (z. B. Brenztraubensäure, α -Ketoglutarsäure). Außerdem ist α -Liponsäure auch beim Abbau bestimmter Aminosäuren als Cofaktor beteiligt. Überdies trägt sie zur Regenerierung von Vitamin C, Vitamin E, Glutathion und Coenzym Q10 bei. α -Liponsäure und ihr zugehöriger Redoxpartner Dihydroliponsäure haben aber auch stark antioxidative und mitunter auch prooxidative Eigenschaften; oft wird α -Liponsäure daher als "universelles Antioxidans" bezeichnet.

[0003] Racemische α -Liponsäure ist zur Behandlung von Lebererkrankungen und Neuropathien (z. B. diabetische Polyneuropathie) zugelassen; ihr Einsatz als effektiver Inhibitor der Replikation von HIV-1-Viren wurde diskutiert (vgl. Klin. Wochenschr. 1991, 69(15), 722–724). Das R-Enantiomer von α -Liponsäure befindet sich in Deutschland (seit Dezember 2000) und USA (seit Mai 2001) in der klinischen Phase II. Als pharmazeutischer Wirkstoff oder als Nahrungsmittelzusatz kommt racemische α -Liponsäure sowohl als reiner Feststoff im Gemisch mit anderen Komponenten, in festen galenischen Formulierungen sowie in Ampullen oder Kapseln, aber auch in Infusionslösungen zum Einsatz. Vornehmlich im Anfangsstadium einer entsprechenden klinischen Therapie werden bevorzugt Injektionslösungen von α -Liponsäure eingesetzt.

[0004] Ein erheblicher Nachteil von racemischer oder enantiomerreiner α -Liponsäure ist deren Labilität gegenüber Licht und Temperatur sowie eine allgemeine Tendenz zur Polymerisierbarkeit. Der Grund dafür liegt in der extrem leichten Spaltbarkeit der charakteristischen Disulfidbindung des gespannten fünfgliedrigen Rings im lipophilen Teil des Moleküls. Diese Spaltung bewirkt eine intermolekulare Ausbildung von Disulfidbrücken, welche zu dimeren, oligomeren und polymeren Liponsäure-Derivaten führt (DE PS 16 17 740). Dies kann unter Licht- oder Temperatureinfluss geschehen, aber auch durch den Zusatz geeigneter Nucleophile (J. Org. Chem. 1969, 34, 3131). Auch eine Zersetzung durch Oxidation ist literaturbekannt (J. Org. Chem. 1975, 40, 58–62). Die Polymerisierbarkeit ist bei den reinen Enantiomeren der α -Liponsäure noch stärker ausgeprägt als beim Racemat. Darüber hinaus ist durch die geringe Acidität und hohe Lipophilie von α -Liponsäure die Löslichkeit in Wasser bei neutralem, physiologischen oder sauren pH-Wert äußerst gering (Tabelle 1):

Tabelle 1

Löslichkeiten von (\pm) - α -Liponsäure in Wasser

Temperatur	4 °C	8 °C	12 °C	20 °C	30 °C	40 °C
α -Liponsäure [Gew.-%]	0,025	0,04	0,045	0,08	0,11	0,20

[0005] Die durch diese intrinsische Löslichkeit limitierten Konzentrationen und Absolutgehalte von α -Liponsäure in Wasser bei neutralem, physiologischem oder saurem pH-Wert liegen damit weit unter den für pharmazeutische, dietetische und kosmetische Anwendungen erforderlichen Effektivdosen.

[0006] In der pharmazeutischen Technologie verwendet man daher in der Regel Salze von α -Liponsäure, da die Löslichkeit von α -Liponsäure als schwache organische Säure im Alkalischen sehr viel höher ist. Allerdings zeigen wässrige alkalische Lösungen von α -Liponsäure mit verschiedenen Salzbildnern eine erhebliche Neigung zur spontanen und/oder fortgesetzten Trübung oder Ausfällung. Da vom regulatorischen Standpunkt aus Injektionslösungen, die im Laufe ihrer Lagerung eine Tendenz zur Trübung oder Fällung aufweisen, als "sich zersetzend" bzw. "zersetzt" gelten, dürfen diese nicht mehr einer pharmazeutischen Anwendung zugeführt werden.

[0007] Auch führen verschiedene Injektionslösungen, die durch Umsetzung von α -Liponsäure mit entsprechenden Salzbildern hergestellt wurden, in der pharmazeutischen Anwendung zu einer Reihe von Komplikationen und Unverträglichkeiten, z. B. psychovegetativem Stress, anfallsweisen Hautrötungen mit Hitzegefühl, Atembeschwerden oder Kopfschmerzen. So ist z. B. bekannt, dass eine Erhöhung des Ethylenamin-Anteils in entsprechenden Liponsäure-Salzen eine schlechtere Verträglichkeit bewirkt. Überdies beschränkt der physiologische, neutrale oder schwach alkalische Charakter der aus dem Stand der Technik bekannten wässrigen Liponsäure-Lösungen deren Anwendbarkeit. Die nach EP 318 891 B1 hergestellten wässrigen Lösungen des Liponsäure-Salzes mit Trometamol zeigen einen basischen pH-Wert von 7,6 bis 8,8. Dieses Patent zitiert französische und spanische Patente gemäß denen 1%ige wässrige Lösungen durch eine äquimolare Reaktion von α -Liponsäure mit Aminosäuren hergestellt werden, womit sich für diese Lösungen ein neutraler pH-Wert ergibt. Aus DE-OS 10 47 991 und DS-OS 10 56 784 sind injizierbare Lösungen von Liponsäure-Salzen bekannt, die einen physiologischen oder schwach alkalischen pH-Wert aufweisen. In Pharmazie 1988, 41, 98 wurden handelsübliche Liponsäure-Infusionslösungen (z. B. Hepasteril® B compositum forte, Sterofundin® CH compositum, Tutofusin® LC forte, Thioctacid®) mit pH-Werten von 6,64 bis 8,35 einer Stabilitätsprüfung unterzogen.

[0008] Die Verwendung von α -Liponsäure bspw. in physiologisch effektiven Konzentrationen als Nahrungsmittelzusatz in Getränken, die einen sauren pH von 2,5 bis 4 aufweisen, war bislang nicht möglich.

[0009] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es somit, eine stabile, saure, wässrige Lösung enthaltend α -Liponsäure oder deren Derivate bereitzustellen, die die Liponsäure-Komponente sowohl in physiologisch effektiven Konzen-

trationen enthält als auch eine allgemein gute Verträglichkeit und breite Anwendbarkeit gewährleistet.

[0010] Gelöst wurde diese Aufgabe mit einer entsprechenden Lösung, welche die Liponsäure-Komponente, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung, in Anteilen zwischen 0,001 und 30 Gew.-% enthält und die einen pH-Wert zwischen 0,0 und 6,5 aufweist.

[0011] Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen wässrigen Lösungen erheblich höhere Liponsäuregehalte aufweisen können, als nach der herkömmlichen Löslichkeit von α -Liponsäure in Wasser (vgl. Tabelle 1) zu erwarten gewesen wäre. Ebenso konnte nicht damit gerechnet werden, dass es auch bei fortgesetzter Lagerung der beanspruchten Lösung weder zu einer Trübung noch zu einer Ausfällung eines Feststoffs kam. Die erfindungsgemäßen Lösungen bleiben vielmehr über den gesamten Lagerungszeitraum klar und ohne jeglichen Niederschlag, wodurch sich weitere Vorteile hinsichtlich der Universalität der möglichen Anwendungen im Bereich galenischer Formulierungen bzw. pharmazeutischer, dietätischer oder kosmetischer Applikationen ergeben.

[0012] Als bevorzugte Liponsäure-Komponente kommen für die erfindungsgemäßen wässrigen Lösungen racemische α -Liponsäure, enantiomerenreinen R-(+)- oder S-(-)- α -Liponsäure oder beliebige Mischungen daraus ebenso in Frage, wie racemische Dihydroliponsäure (6,8-Dimercaptooctansäure), enantiomerenreinen R-(-)- oder S-(+)-Dihydroliponsäure oder beliebige Mischungen daraus. Des Weiteren ist vorgesehen, dass die α -Liponsäure oder Dihydroliponsäure ganz oder teilweise in Form ihrer Salze wie z. B. Kreatin-, Natrium-, Kalium-, Ammonium- oder Ornithin-Lipoate vorliegt. Dabei ist die Herstellung von racemischer α -Liponsäure, von enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter R-(+)- oder S-(-)- α -Liponsäure, von racemischer Dihydroliponsäure, enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter R-(-)- oder S-(+)-Dihydroliponsäure sowie von deren Salzen oder Mischungen daraus nicht limitierend und kann in der Regel auf bekannte oder analoge Weise erfolgen.

[0013] Aus dem breiten erfindungswesentlichen Bereich an Liponsäure-Gehalten werden Anteile bevorzugt, die jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen wässrigen Lösung zwischen 0,01 und 10 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 0,2 und 5 Gew.-%, liegen. Alle hier angegebenen Gewichtsanteile sind dabei auf racemische oder optisch reine α -Liponsäure bezogen. Dies bedeutet, dass bei der Verwendung von Liponsäure-Derivaten oder Salzen die jeweils angegebenen Mengen der Dosierungen denen der freien Liponsäure entsprechen und damit dem veränderten Molekulargewicht angepasst werden müssen. Ein Verlust von α -Liponsäure durch Zersetzung oder Polymerisation ist dabei im Rahmen der Erfindung nicht zu verzeichnen, wenn sich die pH-Werte der Lösungen im ebenfalls erfindungswesentlichen Bereich bewegen, aus dem Werte zwischen 2,0 und 5,5 und insbesondere zwischen 2,5 und 4,0 als bevorzugt anzusehen sind.

[0014] Schließlich ist auch vorgesehen, dass die erfindungsgemäße Lösung in bestimmten Fällen gegebenenfalls weitere übliche pharmazeutische Hilfsstoffe und/oder Formulierungshilfsmittel enthält, wie z. B. Ethanol, flüssige Polyethylenglykole (PEG), insbesondere der Typen 200–600, Propylenglykol, Butylenglykol, Tetraglykol, Benzylalkohol, Sorbitol, Mannitol oder Glycerin.

[0015] Eine möglicherweise erforderliche Sterilisierung der erfindungsgemäßen Lösung, zum Beispiel mit überhitztem Wasserdampf, ist prinzipiell ebenfalls möglich. Vor dem Abfüllen bspw. in Ampullen der Getränkendosen können die erfindungsgemäßen Lösungen bei Bedarf auch filtriert werden, beispielsweise über ein Blauband- oder Schwarzbandfilter.

[0016] Neben der Lösung selbst und ihren Varianten beansprucht die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zu deren Herstellung, bei dem

- zuerst eine wässrige Stammlösung der Liponsäure-Komponente mit einem pH-Wert zwischen 5,5 und 14,0 mit Hilfe einer Base bereitet wird, dann
- ggf. in der aus Stufe a) erhaltenen Stammlösung durch Verdünnen der Gehalt der Liponsäure-Komponente auf 0,001 bis 30 Gew.-% eingestellt und/oder durch Temperieren die Temperatur auf Werte zwischen -5 und 80°C gebracht wird, und schließlich
- der pH-Wert der Lösung aus Stufe b) mit Hilfe einer Säure auf Werte zwischen 0,0 und 6,5 eingestellt wird.

[0017] Die Stammlösung wird dabei in Stufe a) durch Zugabe von α -Liponsäure oder einem geeigneten Derivat sowie einer ebenfalls geeigneten Base zu der erforderlichen Menge Wasser hergestellt. Die Reihenfolge der Zugabe der einzelnen Komponenten kann dabei beliebig variiert werden. Die Zugabe sollte allerdings in allen möglichen Stufen a), b) und c) bei Temperaturen von -5 bis 80°C, bevorzugt von 0 bis 50°C und besonders bevorzugt von 4 bis 30°C erfolgen.

[0018] Zwischen den einzelnen Verfahrensschritten der erfindungsgemäßen Vorgehensweise können die jeweiligen Lösungen dabei in den angegebenen breiten Temperaturgrenzen beliebig temperiert werden.

[0019] Zur Herstellung der Stammlösung von α -Liponsäure oder ihren Derivaten sind insbesondere Brönsted- und/oder Lewisbasen geeignet, die kationische Komponenten aus der Reihe der Alkali- (wie z. B. Natrium oder Kalium) oder Erdalkalimetalle (wie z. B. Calcium oder Magnesium) enthalten. Als Anion sind vor allem die Hydroxide, Thiolate, Acetate, Carbonate und Hydrogencarbonate geeignet. Es kann jedoch auch ohne Weiteres auf andere Basen zurückgegriffen werden, wobei dann gemäß Erfindung deren kationische Komponente insbesondere aus der Reihe Eisen, Kupfer, Zink, Palladium, Vanadium und Selen stammen sollten. Auch Basen, die organische Kationen und hier vorzugsweise offenkettige oder cyclische Ammoniumverbindungen, wie Benzylammonium, Diisopropylammonium, Triethylammonium oder Cyclohexylammonium, oder komplexe Kationen ggf. mit metallischen Zentralatomen, wie z. B. Eisen(III), Chrom(III) oder Cobalt(II) und/oder neutralen, kationischen oder anionischen Liganden wie z. B. Wasser, Ammoniak, Carbonyl, Cyano oder Nitroso, oder Oxokationen, wie Oxovanadium(V)(VO³⁺) oder Oxovanadium(IV)(VO²⁺)) enthalten, sind für die wässrigen Lösungen gemäß vorliegender Erfindung bestens geeignet.

[0020] Dabei ist es für die Herstellung der erfindungsgemäßen wässrigen Lösungen im allgemeinen nicht notwendigerweise erforderlich, die Stammlösung durch äquimolare Anteile der Liponsäure-Komponente und der entsprechenden Base herzustellen. Vielmehr hat es sich gezeigt, dass auch Stammlösungen mit unsymmetrischen Stöchiometrien zu den erfindungsgemäßen stabilen, sauren, wässrigen Lösungen mit klarem Aussehen und verträglichen Eigenschaften führen.

DE 101 59 245 A 1

Entscheidendes Kriterium dafür ist nämlich offensichtlich nicht die Stöchiometrie zwischen der Liponsäure-Komponente, der Base und der Säure, sondern die Einstellung einer klaren Stammlösung in Stufe a). So ergibt der vorliegenden Erfindung folgend bspw. eine erste Lösung enthaltend 208 g (\pm)-Dihydroliponsäure (1.0 mol) mit 64 g einer 50%igen wässrigen Natronlauge (0.8 mol) in 1,9 L Wasser eine klare Lösung, die durch Säurezugabe auf einen pH-Wert zwischen 5. 2.0 bis 6.5 gebracht werden kann. Die Verifizierung der Klarheit dieser Lösung ergibt sich durch Augenschein, sie kann aber auch durch übliche, dem Fachmann vertraute Trübungsmessungen relativ zu Standardlösungen vorgenommen werden.

5 [0021] Allgemein kann die Basen-Komponente in Stufe a) in Mengen von 0,1 bis 5,0 Moläquivalenten, bevorzugt von 0,3 bis 3,0 Moläquivalenten und besonders bevorzugt von 0,6 bis 1,5 Moläquivalenten, jeweils bezogen auf α -Liponsäure, eingesetzt werden.

10 [0022] Als ebenfalls bevorzugt ist insgesamt anzusehen, dass der pH-Wert am Ende von Stufe a) 6,0 bis 11,0 und besonders bevorzugt zwischen 6,5 und 10,5 beträgt.

15 [0023] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die entsprechende Stammlösung von α -Liponsäure, einem Derivat oder einer geeigneten Vorstufe in Stufe a) in konzentrierter Form hergestellt und vor dem Ansäuern in Stufe c) in Stufe b) auf den gewünschten Konzentrationsbereich verdünnt, was vorzugsweise mit Wasser geschieht.

20 [0024] Als Säuren können im Rahmen der vorliegenden Erfindung in Stufe c) insbesondere organische oder anorganische Brönstedsäuren, wie z. B. Salzsäure, Essigsäure, Ascorbinsäure und Glutaminsäure, ebenso eingesetzt werden wie organische oder anorganische Lewis-Säuren, aus deren Reihe sich vor allem Kohlendioxid, Ca^{2+} und Fe^{2+} besonders eignen. In Frage kommen aber auch komplexe Säuren, insbesondere Hexaaquoaluminium-(III) $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, sowie polyme 25 Säuren, von denen Polyphosphorsäure (PPA), eine Isopolysäure, wie z. B. Heptamolybdänsäure ($\text{H}_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$), oder eine Heteropolysäure, wie z. B. Dodecawolframphosphorsäure ($\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$), besonders zu bevorzugen sind. Schließlich ist es in diesem Zusammenhang auch möglich, beliebige Mischungen der einzelnen Säureformen untereinander aber auch zwischen den einzelnen Säureformen heranzuziehen. Die Säureformen oder Mischungen daraus können vorzugsweise in Mengen von 0,1 bis 5,0 Moläquivalenten, bevorzugt von 0,2 bis 4,0 Moläquivalenten und besonders bevorzugt von 0,9 bis 2,0 Moläquivalenten, jeweils bezogen auf α -Liponsäure, eingesetzt werden.

30 [0025] Schließlich berücksichtigt die vorliegende Erfindung auch noch die Verwendung der erfindungsgemäßen Lösung zu pharmazeutischen, kosmetischen oder dietätischen Zwecken, insbesondere im Rahmen einer Ergänzungs- oder Kombinationstherapie oder aber als Infusionslösung.

35 [0026] Besondere Berücksichtigung findet in diesem Zusammenhang die Verwendung der stabilen, sauren, wässrigen Lösung gemäß vorliegender Erfindung in Getränken, die insbesondere einen pH-Wert von 2,0 bis 5,5, bevorzugt zwischen 2,5 und 4,0 und besonders bevorzugt zwischen 3,0 und 3,5 aufweisen.

40 [0027] In einer speziellen Verwendungsvariante wird die erfindungsgemäße Lösung zur Vorbeugung oder Minderung von photochemischen Schädigungen eingesetzt und hier insbesondere bei solchen, die durch Sonneneinstrahlung, UVA-Strahlung, UVB-Strahlung, Röntgenstrahlung, Gammastrahlung und Mischungen davon hervorgerufen werden, und die besonders bevorzugt bei Menschen oder Tieren auftreten.

45 [0028] Unter diesem Aspekt wird die Verwendung der erfindungsgemäßen Lösung in Form eines Faserbehandlungsmittels berücksichtigt, wobei die Lösung insbesondere auf das jeweilige Fasermaterial einwirkt und anschließend das verwendete Lösemittel besonders bevorzugt durch Trocknen oder Schleudern entfernt wird. Für diesen Verwendungsfall finden insbesondere Fasern aus Baumwolle, Leinen, Schurwolle, Wolle, Naturseide, Keratin, Kunstfasern oder beliebigen Mischungen daraus Berücksichtigung.

50 [0029] Vor allem der zuletzt genannte besondere Verwendungszweck im Zusammenhang mit photochemischen Schädigungen deckt einen besonders vorteilhaften breiten Bereich ab, da neben den traditionellen pharmazeutischen und kosmetischen Anwendungsbereichen und Bereichen der Lebensmittel- und Nahrungsmittelindustrie auch bspw. biotechnologische Anwendungsbereiche in Frage kommen, bspw. durch den Zusatz der erfindungsgemäßen Lösung zu Kulturmedien.

55 [0030] Denkbar ist allerdings auch eine rein technologische Anwendung bspw. in Form eines Additivs zu Schmierölen oder als Faserbehandlungsmittel in seiner speziellen Form als Textil- oder Haarbehandlungsmittel, wobei es insbesondere als Sonnenschutzmittel in Frage kommt, das dann nicht direkt auf die Haut aufgebracht wird oder aber natürliches oder Kunsthaar vor destruktiven Strahlungseinflüssen bewahrt.

60 [0031] Insgesamt bietet die vorliegende Erfindung durch die Bereitstellung der beanspruchten stabilen, sauren, wässrigen Lösung enthaltend Liponsäure-Komponenten eine überzeugende Weiterentwicklung des Standes der Technik, was insbesondere durch das zusätzlich beanspruchte und relativ einfache Herstellungsverfahren positiv ergänzt wird.

[0032] Die nachfolgenden Beispiele veranschaulichen diese Vorteile der vorliegenden Erfindung.

55

Beispiele

Beispiel 1

60 [0033] 1.0 g α -Liponsäure wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 0.24 g Natriumhydroxid in 98,76 g Wasser gegeben, wobei sich ein pH-Wert von 11.5 einstellte. Die Lösung wurde auf 40°C temperiert und 30 min gerührt, dann wurde mit 15%iger wässriger HCl auf einen pH-Wert von 5.9 angesäuert. Die Gehaltsbestimmung per HPLC ergab einen α -Liponsäure-Gehalt von 1,07 \pm 0.1 Gew.-% in der Lösung.

65

Beispiel 2

[0034] 480 g 50%ige wässrige Natronlauge wurden zu einer Suspension von 1000 g α -Liponsäure in 198.52 kg Wasser bei Raumtemperatur gegeben und 60 min gerührt. Dabei stellte sich ein pH-Wert von 11.65 ein. Die klare Lösung

DE 101 59 245 A 1

wurde auf 40°C temperiert und weitere drei Minuten gerührt. Anschließend wurde mit halbkonzentrierter Salzsäure ein pH-Wert von 5,3 eingestellt. Die Gehaltsbestimmung per HPLC ergab einen α -Liponsäure-Gehalt von 0,55 ± 0,1 Gew.-% in der Lösung.

Beispiel 3

5

[0035] 2,0 kg α -Liponsäure und 0,47 kg festes Natriumhydroxid wurden bei 40°C zu 97,63 kg Wasser gegeben. Die entstandene Lösung wurde 60 min gerührt, wobei sich ein pH-Wert von 12,0 einstellte. Anschließend wurde die Lösung mit verdünnter Salzsäure auf einen pH-Wert von 6,2 angesäuert. Die Gehaltsbestimmung per HPLC ergab einen α -Liponsäure-Gehalt von 2,14 ± 0,15 Gew.-% in der Lösung.

10

Beispiel 4

15

[0036] 5 g α -Liponsäure wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 10 g 50%ige wässrige Kaliumhydroxidlösung in 9985 g Wasser gegeben. Die klare Lösung wurde 30 min gerührt, wobei sich ein pH-Wert von 12,96 einstellte. Die Lösung wurde auf 4°C abgekühlt und mit 15%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von 2,0 angesäuert. Die Gehaltsbestimmung ergab einen α -Liponsäure-Gehalt von 0,06 ± 0,03 Gew.-% in der Lösung.

20

Beispiel 5

25

[0037] 10 g R-(+)- α -Liponsäure wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 10 g Kaliumhydroxid in 9980 g Wasser gegeben. Die klare Lösung wurde 30 min gerührt, wobei sich ein pH-Wert von 13,0 einstellte. Die Lösung wurde auf 4°C abgekühlt und mit 15%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von 2,1 angesäuert. Die Gehaltsbestimmung ergab einen R-(+)- α -Liponsäure-Gehalt von 0,11 ± 0,04 Gew.-% in der Lösung.

30

Beispiel 6

[0038] 208 g (\pm)-Dihydroliponsäure wurden zu 64 g einer 50%igen wässrigen Natronlauge in 1,9 L Wasser gegeben. Die klare Lösung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, auf 20°C temperiert und dann mit 10%iger Salzsäure bei 20°C auf einen pH-Wert von 3,0 angesäuert. Die Lösung blieb klar; die Gehaltsbestimmung per HPLC ergab einen Dihydroliponsäure-Gehalt von 0,90 Gew.-% in der Lösung.

35

Patentansprüche

1. Stabile, saure, wässrige Lösung enthaltend α -Liponsäure(-Derivate), dadurch gekennzeichnet, dass sie die Liponsäure-Komponente, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung, in Anteilen zwischen 0,001 und 30 Gew.-% enthält und einen pH-Wert zwischen 0,0 und 6,5 aufweist.
2. Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Liponsäure-Komponente eine racemische α -Liponsäure, eine enantiomerenreine R-(+)- oder S-(-)- α -Liponsäure oder beliebige Mischungen daraus enthält.
3. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Liponsäure-Komponente eine racemische Dihydroliponsäure, eine enantiomerenreine R-(+)- oder S-(-)-Dihydroliponsäure oder beliebige Mischungen daraus enthält.
4. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Liponsäure-Komponente zumindest teilweise in Form ihrer Salze wie z. B. Kreatin-, Na-, K-, NH₄⁺- oder Ornithin-Lipoate vorliegt.
5. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der Liponsäure-Komponente, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung, zwischen 0,01 und 10,0 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 0,2 und 5,0 Gew.-% beträgt.
6. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen pH-Wert zwischen 2,0 und 5,5 und besonders bevorzugt zwischen 2,5 und 4,0 aufweist.
7. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutische Hilfsstoffe und/oder Formulierungshilfsmittel, wie z. B. Ethanol, flüssige Polyethylenglykole (PEG), insbesondere der Typen 200–600, Propylenglykol, Butylenglykol, Tetraglykol, Benzylalkohol, Sorbitol, Mannitol oder Glycerin enthält.
8. Verfahren zur Herstellung einer Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass
 - a) zuerst eine wässrige Stammlösung der Liponsäure-Komponente mit einem pH-Wert zwischen 5,5 und 14,0 mit Hilfe einer Base bereitet wird, dann
 - b) ggf. in der aus Stufe a) erhaltenen Stammlösung durch Verdünnen der Gehalt der Liponsäure-Komponente auf 0,001 bis 30 Gew.-% eingestellt und/oder durch Temperieren die Temperatur auf Werte zwischen -5 und 80°C gebracht wird, und schließlich
 - c) der pH-Wert der Lösung aus Stufe b) mit Hilfe einer Säure auf Werte zwischen 0,0 und 6,5 eingestellt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass in Stufe a) als Base eine Brönsted- und/oder Lewis-Base eingesetzt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Base Kationen aus der Reihe der Alkali- oder Erdalkalimetalle enthält.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Base Kationen aus der Reihe Eisen, Kupfer, Zink, Palladium, Vanadium und Selen aufweist.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Base organische Kationen, insbesondere offenkettige oder cyclische Ammoniumverbindungen wie Benzylammonium, Diisopropylammonium, Triethylammonium, Cyclohexylammonium, oder komplexe Kationen ggf. mit metallischen Zentralatomen, wie

40

45

50

55

60

65

DE 101 59 245 A 1

z. B. Eisen(III), Chrom(III) oder Cobalt(II), und/oder neutralen, kationischen oder anionischen Liganden, wie z. B. Wasser, Ammoniak, Carbonyl, Cyano oder Nitroso, oder Oxokationen wie Oxovanadium(V)(VO³⁺) oder Oxovanadium(IV)(VO²⁺) oder Mischungen daraus enthält.

- 5 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Base in Mengen von 0,1 bis 5,0 Moläquivalenten, bevorzugt von 0,3 bis 3,0 Moläquivalenten und besonders bevorzugt von 0,6 bis 1,5 Moläquivalenten, jeweils bezogen auf die Liponsäure-Komponente, eingesetzt wird.
- 10 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur in Stufe a) -5 bis 80°C, bevorzugt von 0 bis 50°C, besonders bevorzugt von 4 bis 30°C beträgt.
- 15 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Lösung am Ende von Stufe a) 6,0 bis 11,0 und besonders bevorzugt zwischen 6,5 und 10,5 beträgt.
- 20 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Stammlösung aus Stufe a) in Stufe b) mit Wasser verdünnt wird.
- 25 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Stammlösung aus Stufe a) in Stufe b) vor dem Verdünnen oder die gegebenenfalls verdünnte Stammlösung in Stufe b) auf eine Temperatur im Bereich von -5 bis 80°C, bevorzugt von 0 bis 50°C und besonders bevorzugt von 4 bis 30°C gebracht wird.
- 30 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 1 T, dadurch gekennzeichnet, dass in Stufe c) eine organische oder anorganische Brönsted-Säure, insbesondere Essigsäure, Salzsäure, Ascorbinsäure oder Glutaminsäure, verwendet wird.
- 35 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass in Stufe c) eine organische oder anorganische Lewis-Säure, insbesondere Kohlendioxid, Ca²⁺ oder Fe²⁺, eingesetzt wird.
- 40 20. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass in Stufe c) eine komplexe Säure, insbesondere Hexaaquoaluminium-(III) [(Al(H₂O)₆)³⁺] verwendet wird.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass in Stufe c) eine polymere Säure, insbesondere Polyphosphorsäure (PPA), eine Isopolysäure, wie z. B. Heptamolybdänsäure (H₆Mo₇O₂₄), oder eine Heteropolysäure, wie z. B. Dodecawolframphosphorsäure (H₃[PW₁₂O₄₀]), eingesetzt wird.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure in Stufe c) in Mengen von 0,1 bis 5,0 Moläquivalenten, bevorzugt von 0,2 bis 4,0 Moläquivalenten, besonders bevorzugt von 0,9 bis 2,0 Moläquivalenten, jeweils bezogen auf die Liponsäure-Komponente, eingesetzt wird.
23. Verwendung der Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zu pharmazeutischen, kosmetischen oder dietäischen Zwecken.
24. Verwendung nach Anspruch 23 im Rahmen einer Ergänzungs- oder Kombinationstherapie oder als Infusions-Lösung.
25. Verwendung nach Anspruch 23 oder 24 in Getränken, insbesondere mit einem pH-Wert von 2,0 bis 5,5, bevorzugt zwischen 2,5 und 4,0 und besonders bevorzugt zwischen 3,0 und 3,5.
26. Verwendung der Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Vorbeugung oder Minderung von photochemischen Schädigungen und insbesondere solchen, die durch Sonneneinstrahlung und/oder UVA-Strahlung und/oder UVB-Strahlung und/oder Röntgenstrahlung und/oder Gammastrahlung hervorgerufen werden, besonders bevorzugt bei Menschen oder Tieren.
27. Verwendung nach Anspruch 26 in Form eines Faserbehandlungsmittels.
28. Verwendung nach Anspruch 27 durch Einwirken der Lösung auf das Fasermaterial und anschließendes Entfernen des Lösemittels, besonders bevorzugt durch Trocknen oder Schleudern.
29. Verwendung nach den Ansprüchen 27 oder 28 auf Fasern aus Baumwolle, Leinen, Schurwolle, Wolle, Naturseide, Keratin, Kunstfasern oder Mischungen daraus.

45

50

55

60

65